



Professorin Dr. Deike
Strobel



Professor Dr. Thomas
Bernatik

Technische Innovationen in der Sonografie in den vergangenen Jahren sind die Kontrastmittelsonografie (CEUS) und Sonoelastometrie. Der Einsatz von Ultraschallkontrastmittel ist ein echter Meilenstein in der Entwicklung der Sonografie. Der klinische Nutzen der Kontrastmittelsonografie ist wissenschaftlich gut belegt, die Methode ist in der Leberdiagnostik standardisiert und fest etabliert, allerdings noch nicht flächendeckend in hoher Qualität verfügbar. Zunehmend zeigen sich auch interessante Anwendungsmöglichkeiten der Kontrastmittelsonografie außerhalb der Leberdiagnostik.

Die Sonoelastometrie – eine ultraschallbasierte Technik zur Messung der Gewebesteife – ist aktuell im Fokus klinischer Studien.

Neues aus der Sonografie des Abdomens

Kontrastmittelsonografie (CEUS)

Kontrastmittel in der Sonografie bestehen aus gasgefüllten Mikrobäschen mit einer Größe von drei bis fünf Mikrometern und sind damit etwas kleiner als Erythrozyten und so in der Lage, Kapillaren sowie den Lungenkreislauf zu passieren, wodurch sie für den systemischen Kreislauf diagnostisch nutzbar werden. Gasgefüllte Mikrobäschen reflektieren einerseits die Ultraschallwellen, andererseits werden sie durch das Beschallen mit Ultraschallwellen zum Schwingen gebracht und emittieren ihrerseits Wellen mit charakteristischem Frequenzspektrum.

Kontrastmittel der ersten Generation wie zum Beispiel Echovist für den Einsatz in der Kardiologie oder Levovist für extrakardiale Fragestellungen kommen aufgrund der unzureichenden Effizienz bei abdominalen Fragestellungen nicht mehr zum Einsatz. Das heute in Deutschland vorwiegend zum Einsatz kommende Schwefelhexafluorid (SF₆, „Sonovue®“) wird als Bolus (0,5 bis 4,8 ml, abhängig von der diagnostischen Fragestellung und Gerätetechnik) intravenös injiziert und ist für maximal

fünf bis zehn Minuten diagnostisch nachweisbar. Die Wahrscheinlichkeit für eine pseudoallergische Reaktion nach Applikation des Ultraschall-Kontrastmittels ist gering (1:10.000). Sonovue® kann auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Schilddrüsenstoffwechsellstörungen problemlos eingesetzt werden, das Kontrastmittel wird abgeatmet und nicht über die Niere ausgeschieden.

Für die Durchführung der Kontrastmittelsonografie ist eine spezifische, in das Ultraschallgerät integrierte, Kontrastmittelsoftware erforderlich, die eine selektive Darstellung der Kontrastmitteleffekte unter weitgehender Ausblendung von Gewebesechos und Bewegungsartefakten ermöglicht [1, 2].

Charakterisierung von Leber Raumforderungen – gutartig oder bösartig?

Fokale Leberläsionen finden sich in zirka fünf Prozent der Gesamtbevölkerung bzw. bei bis zu 50 Prozent der Patienten in einem spezialisierten Zentrum. Meist werden sie als Zufallsbefund

im Rahmen einer Oberbauchsonografie oder bei gezielter Leber-sonografie (Metastasendetektion, HCC-Screening) ab einer Größe von fünf bis zehn Millimeter (gute Schallbedingungen vorausgesetzt) entdeckt. Die rasche Zuordnung der Tumordignität ist von zentraler Bedeutung.

Bei einer Vielzahl dieser Läsionen ist aufgrund von typischen sonomorphologischen Kriterien (Zyste, Hämangiom, typische fokale Fettverteilungsstörungen) eine genaue und definitive diagnostische Zuordnung möglich und somit sind weitere diagnostische Schritte nicht mehr

notwendig. Es bleiben aber bis zu 40 Prozent der fokalen Leberläsionen in der nativen B-Bildsonografie unklar.

In diesen Fällen sollte als nächster diagnostischer Schritt die Kontrastmittelsonografie eingesetzt werden. In der deutschlandweit durchgeführten Multizenterstudie der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin – DEGUM (> 75 Prozent histologisch gesicherte Tumordiagnosen) konnten > 90 Prozent der im B-Bild unklaren Leberraumforderungen mittels Kontrastmittelsonografie korrekt in der Dignität beurteilt werden [3]. Besonders bei den häufig zufällig entdeckten gutartigen Leberraumforderungen wie Hämangiomen oder fokal nodulären Hyperplasien kann durch die Kontrastmittelsonografie die Diagnose rasch und zuverlässig gestellt werden und weitere belastende Untersuchungen vermieden werden [4].

Für die Dignitätszuordnung von Leberraumforderungen in der Kontrastmittelsonografie ist die Echtzeit-Darstellung der Tumorvaskularisation in zwei Phasen wichtig.

1. Früharterielle bzw. arterielle Anflutungsphase (0 bis zirka 30 Sekunden nach i. v. Bolusapplikation).
2. Spätphase des Kontrastmittelenhancements (zwei und vier Minuten nach i. v. Bolusapplikation).

In der arteriellen Phase werden neben dem reinen Kontrastierungsverhalten der Leberläsion (hyper-, iso-, hypokontrastiert im Vergleich zum zugebenden Lebergewebe) auch tumorcharakteristische Gefäßmuster beurteilt. Beispielsweise ist der „klassische Typ“ einer fokal nodulären Hyperplasie (FNH) durch eine früharteriell nachweisbare radiäre Gefäßarchitektur mit rascher homogener Kontrastierung charakterisiert (Abbildungen 1 und 2 a bis b). Bei dieser Läsion kann die Diagnose nur in wenigen Einzelfällen mittels des klassischen Radspeichenmusters in der farbkodierten Duplexsonografie vermutet werden. Beim Hämangiom zeigt sich initial in der Kontrastmittelanflutung eine nur geringe periphere Kontrastierung mit nachfolgend flächig nach zentripetal verlaufender Kontrastierung (Abbildungen 3 a, b, c und 4). Die Kontrastmittelsonografie ist vor allem bei B-Bild-morphologisch untypischen Hämangiomen (zum Beispiel bei Steatosis hepatis oder teilthrombosierten Hämangiomen) sehr hilfreich.

In der Spätphase zeigen gutartige Leberläsionen charakteristischerweise eine Isokontrastierung im Vergleich zum umgebenden Leberge-

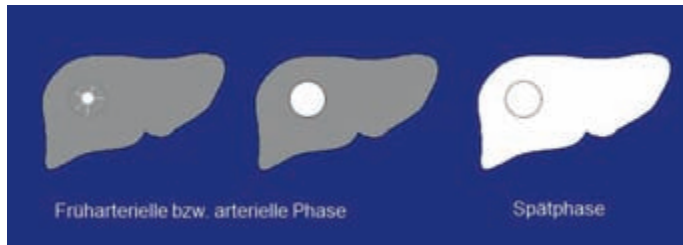


Abbildung 1: Fokal noduläre Hyperplasie (FNH): Schema des Kontrastierungsverhaltens.

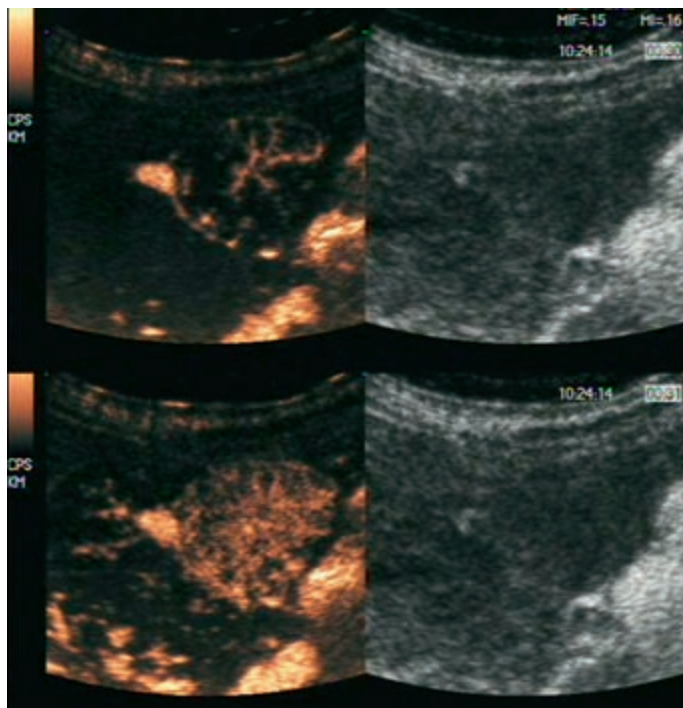


Abbildung 2 a: FNH-Kontrastmittelsonografie früh-/arterielle Phase: Früharterielles Radspeichenmuster und rasches homogenes Kontrastmittelenhancement.

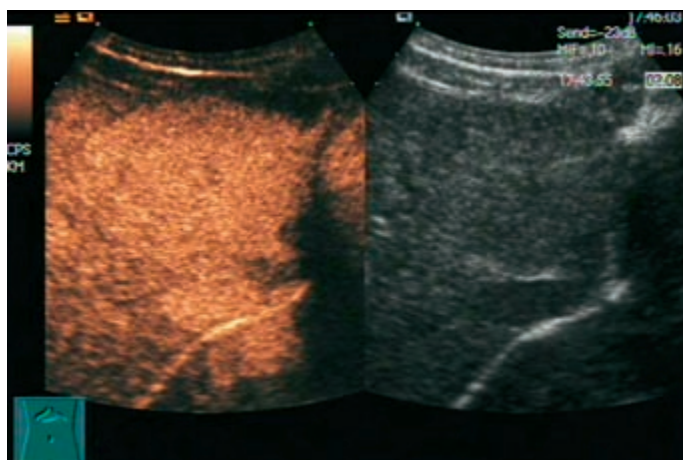


Abbildung 2 b: FNH-Kontrastmittelsonografie Spätphase: Lebergleiches Kontrastmittelenhancement.



Abbildung 3 a: Echoarme Raumforderung ohne farbdopplersonografisch nachweisbare Vaskularisation in einer steatotischen Leber.

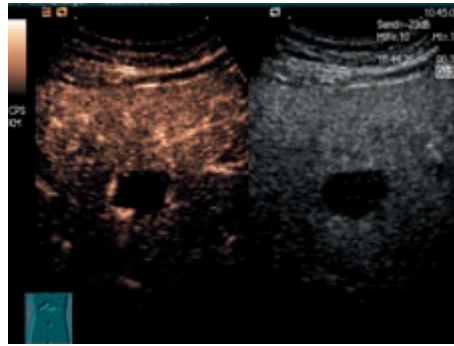


Abbildung 3 b: Hämangiom-Kontrastmittelsonografie arterielle Phase: Rein peripheres Kontrastmittelenhancement („nodular enhancement“); beginnendes Irisblendenzeichen.

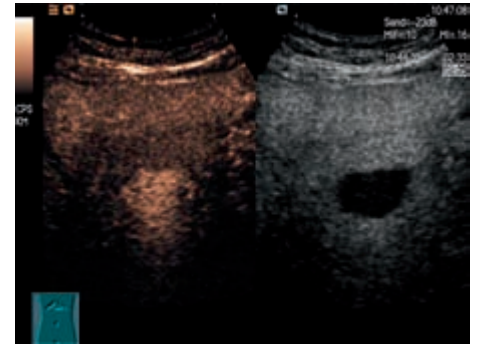


Abbildung 3 c: Hämangiom-Kontrastmittelsonografie Spätphase: Lebergleiches Kontrastmittelenhancement.

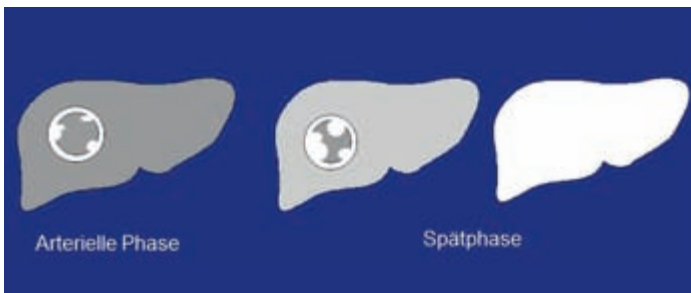


Abbildung 4: Hämangiom – Schema des Kontrastierungsverhaltens.



Abbildung 5: Kontrastmittelsonografie – Spätphase.

webe, während eine Hypokontrastierung in der Spätphase für bösartige Läsionen charakteristisch ist (Abbildung 5).

Limitationen für alle sonografischen Verfahren bestehen bei Patienten, deren Leber aufgrund von Adipositas oder Meteorismus nur eingeschränkt beurteilbar ist. Hier ist der Einsatz der Kernspintomografie (da nicht strahlenbelastend) zur Lebertumordiagnostik sinnvoll.

Der diagnostische Nutzen der Kontrastmittelsonografie im klinischen Alltag für die Leberdiagnostik ist wissenschaftlich gut belegt, unter anderem auch durch die prospektiv durchgeführte DEGUM-Multizenterstudie zur Charakterisierung von Leber Raumforderungen in der in 14 Krankenhäusern 1.349 Leberläsionen vergleichend analysiert wurden. Bezüglich der diagnostischen Treffsicherheit in der Dignitätsbeurteilung fokaler Leberläsionen ergibt sich für die Kontrastmittelsonografie aus den aktuell publizierten Daten der DEGUM-Studie zumindest eine Ebenbürtigkeit zur Kernspin- und Computertomografie [5, 6]. In der Dignitätsbeurteilung kleiner (< zehn bis 20 Millimeter) Leberherde, die in der Computertomografie oder Kernspintomografie Probleme bereiten können, hat die Kontrastmittelsonografie ebenfalls einen hohen Stellenwert [7].

In der Zusammenschau der aktuellen Studien besteht eine solide Datenlage für die Empfehlung, die Kontrastmittelsonografie primär bei B-Bild morphologisch unklaren Leberherden einzusetzen (Abbildung 6). Die Kosteneffizienz dieser Empfehlung wurde ebenfalls wissenschaftlich belegt [8, 9, 10, 11].

Detektion von Lebermetastasen

Eine CEUS der Leber hat bekanntermaßen eine höhere Metastasendetektionsrate als eine native Sonografie [12 bis 18] und erreicht die einer Spiral-Computertomografie [19]. Der größte Zugewinn ist bei Patienten zu verzeichnen, die bereits nativ Lebermetastasen aufweisen [13, 15, 16].

Obwohl aber viele Publikation bereits vor einigen Jahren allesamt zeigen konnten, dass im Vergleich zur nativen Sonografie durch den Einsatz von CEUS signifikant mehr Lebermetastasen entdeckt werden [12 bis 18], mangelte es bis heute an einer wissenschaftlich belegten Präzisierung, bei welchem Patientenkollektiv sich ein klinisch relevanter diagnostischer Zugewinn ergibt. Dies führte zu diskrepanten Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften bezüglich des Einsatzes

von CEUS zur Metasendetektion bzw. Lebermetastasenausschluss.

Das heißt, ob bei jedem Patienten mit einer malignen Tumor Erkrankung immer eine CEUS der Leber durchzuführen ist, oder nur ausgewählte Patienten einer CEUS zugeführt werden sollten ist bis dato umstritten.

Für das Kolonkarzinom wird gerade versucht, diese Evidenzlücke zu schließen. Eine Studie der DEGUM untersucht den diagnostischen Zugewinn einer CEUS in der Nachsorge von Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium der Union internationale contre le cancer (UICC) IIb, III und IV im Vergleich zu der in der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS) aktuell empfohlenen nativen Sonografie. Bereits die ersten Zwischenauswertungen belegen, dass signifikant mehr Lebermetastasen bei signifikant mehr Patienten mittels CEUS detektiert werden. Bei elf Prozent der Patienten ergeben sich mehr oder nur Metastasen in der Kontrastmittelsonografie. Es wurde auch gezeigt, dass der Zugewinn mit zunehmendem UICC-Stadium ansteigt. Je höher die Wahrscheinlichkeit für eine Lebermetastasierung, umso höher ist also der Benefit einer zur nativen Sonografie zusätzlich durchgeführten Kontrastmittelsonografie.

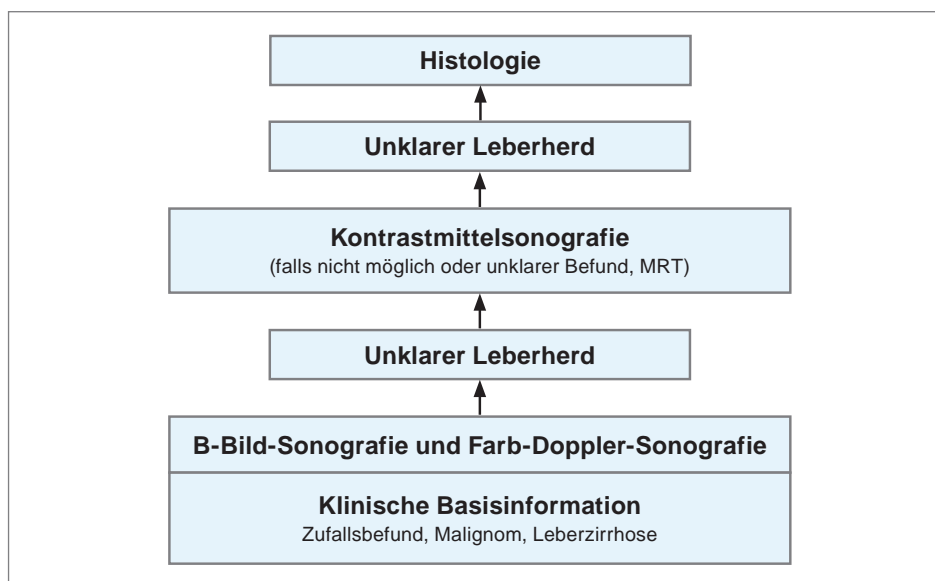


Abbildung 6: Dignitätsbeurteilung von Leber Raumforderungen – Diagnostischer Algorithmus.

Diese Ergebnisse deuten bereits darauf hin, dass der Einsatz von CEUS in der Nachsorge von Patienten mit Kolonkarzinom zu empfehlen wäre. Zu welchen Zeitpunkten in der Nachsorge die zusätzliche CEUS stattzufinden hat, muss jedoch erst der weitere Verlauf dieser Studie zeigen.

Prinzipiell kann man jedoch bereits auf der heute vorliegenden Datenlage festhalten, dass die CEUS bei allen Patienten durchgeführt werden sollte, bei denen nativ bereits eine oder mehrere Leberfiliae detektiert werden und der Nachweis weiterer Lebermetastasen das therapeutische Prozedere ändern würde.

Eine Ausweitung des Einsatzes auf in der nativen Untersuchung metastasenfrier Patienten, sprich auf alle Patienten, wird wohl aufgrund der ersten oben genannten Ergebnisse zumindest für die Nachsorge von Patienten mit Kolonkarzinom (UICC > IIa) zu fordern sein.

Charakterisierung fokaler Milzläsionen

Zum Nachweis von Milzinfarktarenalen bzw. zur Darstellung von Milzverletzungen ist seit Jahren die CEUS etabliert. Beim Management von Patienten mit fokalen Milzläsionen verließ man

sich bis dato neben der nativ sonografischen Darstellung bei der Dignitätsbeurteilung primär auf den klinischen Kontext. Die meisten der als Zufallsbefund entdeckten soliden echogenen Läsionen werden verlaufskontrolliert, wofür es auch gute Evidenzen gibt [20]. In neueren Arbeiten zeigte sich jedoch, dass benigne und maligne Milzläsionen doch ein charakteristisches Kontrastierungsverhalten in der CEUS aufweisen [21, 22, 23, 24]. Über die Parenchymphase hinaus zeigen maligne Milzläsionen eine zunehmende Hypokontrastierung im Vergleich zum umgebenden Milzgewebe. Eine Isokontrastierung in dieser Phase bzw. eine Avaskularität bekräftigt ebenso wie eine arterielle Hyperkontrastierung die Gutartigkeit einer Milzläsion und bestärkt dadurch ein weiter konservatives Vorgehen mit Verlaufskontrollen.

Bei auswaschenden Läsionen sollte folglich natürlich in Abhängigkeit der klinischen Gesamtsituation eine Punktion zur histologischen Beurteilung erwogen werden.

Indikationsspektrum der Kontrastmittelsonografie

Es gibt über die Leber- und Milzdiagnostik hinaus eine Vielzahl von klinischen Fragestellungen, die mit der Kontrastmittelsonografie beantwortet werden können. Das diagnostische Spektrum der Kontrastmittelsonografie ist bereits jetzt sehr groß und wird weiter wachsen. Die 2011 aktualisierten europäischen Leitlinien und Empfehlungen zur Kontrastmittelsonografie [2] geben einen guten Überblick über das Indikationsspektrum der Kontrastmittelsonografie für nichtheptische Anwen-

Anzeige

Mit uns behalten Sie den Überblick ...

... wenn es um Ihre Privatabrechnung geht.

Unsere Profis bearbeiten seit mehr als 30 Jahren die medizinische Privatabrechnung von über 1.700 Kunden in ganz Deutschland. Erstklassige Referenzen geben Ihnen die Sicherheit mit einem kompetenten Partner zusammen zu arbeiten.

Testen Sie uns ohne Risiko mit „Geld-zurück-Garantie“!



Herr Wieland freut sich auf Ihren Anruf!

089 14310-115

www.medas.de



Privatärztliche Abrechnungsgesellschaft mbH

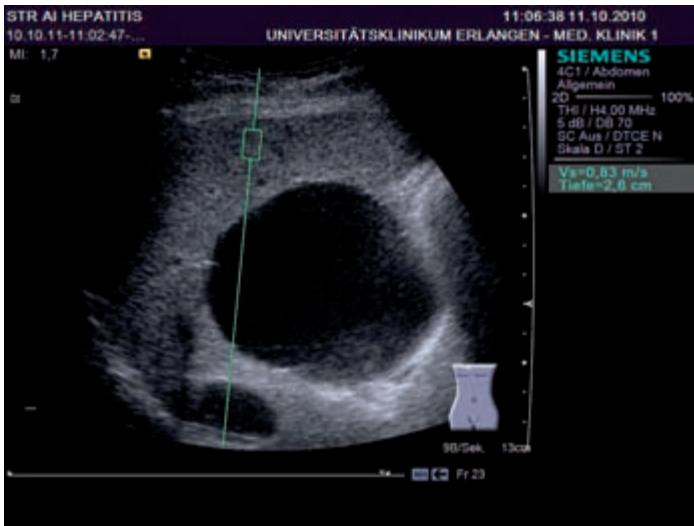


Abbildung 7: ARFI-Messung: Die region of interest (ROI) kann unter Sicht platziert werden (hier außerhalb einer Zyste im Leberparenchym).

dungsmöglichkeiten und sind auf der Homepage der Fachgesellschaften (DEGUM – www.degum.de und European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology – EFSUMB – www.efsumb.org) verfügbar.

Sonoelastometrie der Leber – Acoustic radiation force impulse (ARFI)

Seit einigen Jahren wird die Transiente Elastographie (TE, FibroScan) als eine ultraschallbasierte Methode zur Leberfibrosebestimmung eingesetzt, für die jedoch ein eigenständiges, rein für diese Messung ausgelegtes Gerät notwendig ist. Andere auf dem Markt befindlichen Elastographiesysteme beinhalten lediglich eine semiquantitative oder farb-basierte Darstellung der Gewebeelastizität. Mit der ARFI-Technologie ist nunmehr eine in ein Ultraschallsystem integrierte quantitative Methode auf dem Markt. Unter den verschiedenen Elastografiemethoden sind Fibroscan und ARFI die bisher am besten untersuchten Methoden.

Bei der ARFI-Technologie wird mittels eines Pulses eine Scherwelle im Gewebe erzeugt, deren Ausbreitungsgeschwindigkeit (angegeben in Metern pro Sekunde) mittels Ultraschall bestimmt werden kann [25]. Das heißt die Messung erfolgt in einem vorgegebenen Messfenster, welches unter Ultraschallsicht im Leberparenchym platziert wird (Abbildung 7). Hohe Ausbreitungsgeschwindigkeiten sprechen für eine erhöhte Gewebestefigkeit (zum Beispiel Leberzirrhose).

Es gibt bereits eine ganze Anzahl von Studien bei Patienten, die die Genauigkeit und Verlässlichkeit der ARFI-Messung bei der Stadieneinteilung einer Leberfibrose beleuchten [26 bis 31]. Eine Metaanalyse von neun Studien an insgesamt 518 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zeigte eine Genauigkeit der Methode ausgedrückt als ROC-Kurve (AUROC) von 0,88 für die Diagnose signifikante Leberfibrose ($F \geq 2$), 0,91 für die Diagnose fortgeschrittene Leberfibrose ($F \geq 3$) und 0,93 für die Diagnose Leberzirrhose [29]. In dieser Auswertung zeigte sich eine Ebenbürtigkeit der ARFI-Methode zur

TE für die Diagnose signifikante oder fortgeschrittene Fibrose mit einem Trend zugunsten von TE für die Diagnose Zirrhose.

Für das Vorhandensein einer signifikanten Fibrose ($F \geq 2$) wird ein Überschreiten eines Cut-off-Wertes von 1,27 m/s angegeben [30]. Bei einem Cut-off-Wert von 1,7 m/s bezüglich der Diagnose Zirrhose ergaben sich eine Sensitivität von 93 Prozent, Spezifität von 86,7 Prozent, PPV: 73,6 Prozent und NPV: 96,9 Prozent [30].

Die ARFI-Methode ist folglich der TE an sich nicht überlegen, allerdings ergibt sich bei der TE eine niedrigere Rate erfolgreicher Messungen mit 85 Prozent versus 97 Prozent [30]. Eine Kombination beider Methoden erhöht natürlich die Genauigkeit der Leberfibrose-einstufung, erscheint jedoch für die Praxis aufgrund der Anschaffungskosten als wenig praktikabel.

Letztlich kann man zusammenfassen, dass die ARFI-Messung, da im Untersuchungssystem integriert, schnell während einer Ultraschalluntersuchung durchzuführen ist und bezogen auf die oben genannten Grenzwerte von 1,27 bzw. 1,7 m/s insbesondere Werte um 1 m/s eine relevante Fibrose mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen. Eine genaue Stadieneinteilung der Leberfibrose ist aber mittels ARFI wie auch mittels TE nicht möglich. Hierzu bleibt die Leberbiopsie der Goldstandard.

Das Literaturverzeichnis kann bei den Verfassern angefordert oder im Internet unter www.blaek.de (Ärzteblatt/Literaturhinweise) abgerufen werden.

Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen oder persönlichen Beziehungen zu Dritten haben, deren Interessen vom Manuskript positiv oder negativ betroffen sein könnten.

Das Wichtigste in Kürze

- » Die Kontrastmittelsonografie hat einen sehr hohen Stellenwert in der Dignitätsbeurteilung von Leber Raumforderungen.
- » Bei B-Bild morphologisch unklaren Leber Raumforderungen sollte primär die Kontrastmittelsonografie als diagnostisches Verfahren der Wahl eingesetzt werden.
- » In der Detektion von Lebermetastasen ist die Kontrastmittelsonografie der konventionellen Sonografie (B-Bild) überlegen.
- » Die Sonoelastometrie ist eine ultraschallbasierte Technik zur Messung der Gewebestefigkeit, die zur Diagnosestellung Leberzirrhose hilfreich sein kann.

Autoren

Professorin Dr. Deike Strobel, Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 1, Ulmenweg 18, 91054 Erlangen

Professor Dr. Thomas Bernatik, Kreisklinik Ebersberg, Innere Medizin – Gastroenterologie, Pfarrer-Guggetzer-Straße 3, 85560 Ebersberg (ab 1. Mai 2012)